

急性心筋梗塞に伴う左室自由壁破裂 における血栓溶解療法の影響

Effect of Thrombolysis on Rupture of the Left Ventricular Free Wall Follow- ing Acute Myocardial Infarction

大石 史弘
早崎 和也
本田 喬

Fumihiko OHISHI, MD
Kazuya HAYASAKI, MD
Takashi HONDA, MD

Abstract

Rupture of the left ventricular free wall is one of the most serious sequels of acute myocardial infarction (AMI) and results in hospital death. The effectiveness of thrombolytic therapy for AMI to prevent rupture of the left ventricular free wall was studied retrospectively in 31 patients (2.6%) among 1,210 consecutive patients admitted to our hospital within 48 hours after the onset of AMI. All patients were divided into three groups: 758 without reperfusion therapy (conventional group), 113 who underwent direct percutaneous transluminal coronary angioplasty (direct PTCA group), and 339 who received thrombolytic therapy with or without PTCA (thrombolysis group). No rupture was found in the direct PTCA group. No significant difference could be found in the incidence of the rupture between the conventional group (19 patients, 2.5%) and the thrombolysis group (12 patients, 3.5%). When early rupture and late rupture are defined as occurring less and more than 48 hours from the onset of AMI, 14 early ruptures (1.8%) and 5 late ruptures (0.7%) were found in the conventional group, and 9 early ones (2.7%) and 3 late ones (0.9%) in the thrombolysis group. There was no significant statistical difference between the two groups.

The incidence of the rupture according to the result of the reperfusion therapy was much higher in the unsuccessful group (five patients, 7.8%; $p < 0.02$) than in the successful group (seven patients, 2.5%; $p < 0.002$). All ruptures in the successful group appeared early; but only two early rupture cases (3.1%) out of five were found in the unsuccessful group. The mean interval between the thrombolysis and the rupture was 3.9 ± 1.2 hours in the successful group, which was much shorter than that of the unsuccessful group (67.1 ± 28.5 hours; $p < 0.05$). We conclude that thrombolytic therapy, if successful, may be effective to decrease late rupture of the left ventricular free wall, but may be ineffective to prevent early rupture.

Key Words

Myocardial infarction, Cardiac rupture (left ventricle), Thrombolysis

はじめに

最近では急性心筋梗塞の死亡原因として不整脈死が著しく減少し、またポンプ失調は補助循環法の進歩により減少傾向にある。一方、左室自由壁破裂(心破裂)は、急性梗塞死亡原因の4-24%を占めるとされ、急性梗塞の治療法の進歩につれて、死亡原因に占める比重が相対的に増加している¹⁾。今日では心筋梗塞の初期治療戦略として再灌流療法としての血栓溶解療法が行

われる場合が多く、心破裂が血栓溶解療法により減少するのか、逆に増加するののかについての議論も多い²⁻⁵⁾。

本研究の目的は、血栓溶解療法によって急性梗塞後の心破裂の発症頻度と発症時期がどのように影響を受けるかを明らかにすることである。

対象と方法

対象は1984年1月-1992年3月に発症後48時間以内に当施設に入院した急性心筋梗塞連続1,210例であ

Selected abbreviations and acronyms

AMI=acute myocardial infarction
 PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty
 TIMI=thrombolysis in myocardial infarction
 t-PA=tissue-type plasminogen activator
 UK=urokinase

る。全例を再灌流療法非施行の758例、ダイレクトPTCA単独施行の113例、血栓溶解療法(PTCAの併用を含む)を施行した339例に群別し、心破裂の発症頻度、発症時期について比較検討した。心筋梗塞1,210例中、心破裂と診断されたのは31例(2.6%)であった。

診断の方法は、剖検による確認が10例、緊急開胸術による確認が7例、心エコー図法で心タンポナーデを確認後、穿刺により血性心嚢液の確認による診断が14例であった。心破裂31例の平均年齢は73.7±8.7歳で、男16例(51.6%)、女15例(48.4%)、前壁梗塞21例(67.7%)、下壁梗塞7例(22.6%)、高血圧の既往は21例(67.7%)にみられた(**Table 1**)。また心破裂の発症時期より早期破裂を梗塞発症後48時間未満、晚期破裂を発症後48時間以降の発症と定義した。

再灌流療法の有無、方法、成功(TIMI II度以上)・不成功によって心破裂の頻度を早期破裂、晚期破裂に分けて比較検討した。

数値は平均±標準偏差で示し、統計処理にはunpaired *t* 検定と χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意差の判定とした。

結 果

再灌流療法非施行群の平均年齢は68.9±11.3歳、女性の割合が33.0%で、血栓溶解療法施行群の平均年齢は64.6±10.4歳、女性の割合が26.0%で、後者は前者に比して有意に高齢者と女性が少なかった(**Table 2**)。

心破裂の頻度は再灌流療法非施行群19例(2.5%)、ダイレクトPTCA単独施行群0例(0%)、血栓溶解療法施行群12例(3.5%)で、再灌流療法非施行、血栓溶解療法施行群間に有意差はなかった(**Table 3**)。

血栓溶解療法施行群の心破裂のうち再灌流成功例が7例、不成功例が5例であり、再灌流成功例の発症からの再灌流時間は平均6.4時間であった。成功群ではurokinase(UK)冠注4例、組織型プラスミノゲン活性化因子(t-PA)冠注2例、t-PA静注1例、不成功群

Table 1 Characteristics of patients with left ventricular free wall rupture following acute myocardial infarction

	Cases (n)	Age (yr)
Male	16 (51.6%)	75.5±6.8
Female	15 (48.4%)	71.9±10.3
Total	31	73.7±8.7
Anterior	21 (67.7%)	
Inferior	7 (22.6%)	
Others	3 (9.7%)	
Hypertension	21 (67.7%)	

Table 2 Baseline characteristics according to treatment group

	Conventional	Direct PTCA	Thrombolysis	Total
Cases (n)	758	113	339	1,210
Age (yr)	68.9±11.3	67.1±11.6	64.6±10.4**	67.5±11.1
Female	250 (33.0%)	43 (38.1%)	88 (26.0%)*	381 (31.5%)

* $p < 0.02$, ** $p < 0.001$ (vs conventional group).

Table 3 Incidence of left ventricular free wall rupture according to treatment group

	Cases (n)	Incidence of LV rupture
Conventional group	758	19 (2.5%)
Direct PTCA group	113	0 (0%)
Thrombolysis group with or without PTCA	339	12 (3.5%)*
Total	1,210	31 (2.6%)

*Not significant (vs conventional group).

LV=left ventricular.

ではUK冠注3例、t-PA冠注、UK静注おのおの1例であった(**Fig. 1**)。

再灌流療法非施行群は早期破裂14例(1.8%)、晚期破裂5例(0.7%)、血栓溶解療法施行群は早期破裂9例(2.7%)、晚期破裂3例(0.9%)で、両群間に差はなかった。血栓溶解療法施行群を再灌流成功群と不成功群に分けると、不成功群の心破裂は5例(7.8%)、そのうち早期破裂2例(3.1%)、晚期破裂3例(4.7%)で、再灌流療法非施行群に比べて有意にその頻度が高かった($p < 0.02$)。成功群の心破裂は全例早期破裂(7例, 2.5%)で、不成功群に比べ有意に心破裂の頻度が低かった($p < 0.002$; **Fig. 2**)。

再灌流療法を実施してから破裂までの時間は、成功群では平均3.9±1.2時間、不成功群では67.1±28.5時

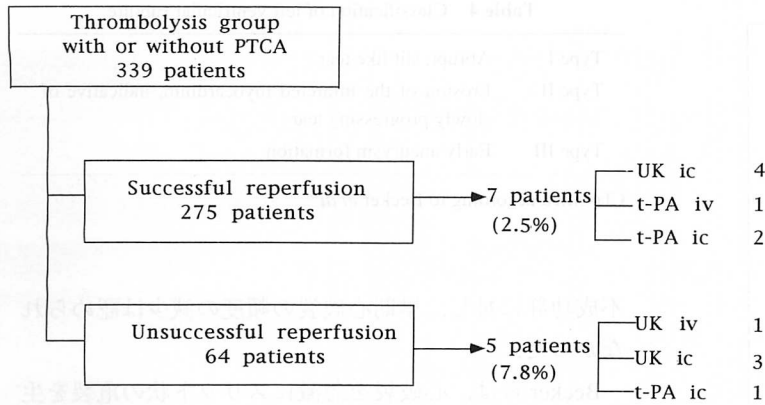


Fig. 1 Incidence of left ventricular free wall rupture according to the outcome and method of thrombolytic therapy

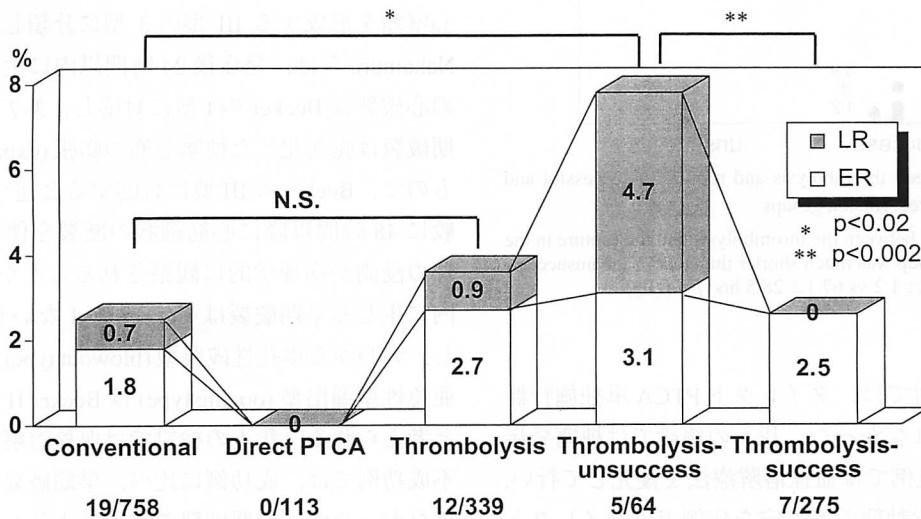


Fig. 2 Incidence of early rupture (ER) and late rupture (LR) in the treatment groups

The incidence of rupture in the successful reperfusion group was significantly lower than that in the unsuccessful group (2.5% vs 7.8%; $p < 0.002$). All ruptures in the successful group were early rupture, but three out of five in the unsuccessful group were late rupture.

間であり、再灌流成功群が不成功群に比べ有意に短かった ($p < 0.05$; **Fig. 3**).

考 案

血栓溶解療法が急性心筋梗塞後の心破裂の予防に有効であるという結論は得られていない。梗塞発症後早期における責任冠動脈の再灌流は梗塞領域の縮小をもたらし、心破裂に対して予防的に作用することが期待される一方、血栓溶解療法は梗塞心筋内出血を助長し、心筋壁の脆弱化をもたらす結果、心破裂を増加させる可能性が指摘されているからである。Yusuf らは33の無作為試験をまとめ、心破裂の発生頻度に血栓溶解療法の影響は認められなかったと報告した²⁾。また、Honan らは4つの無作為試験をまとめ、心破裂の

頻度は心筋梗塞発症から血栓溶解療法までの時間に影響を受け、早期の再灌流は心破裂に対して予防的に作用するのに対し、再灌流の時期が遅れるとむしろ心破裂の危険性が高まることを指摘した³⁾。一方、Hans らは血栓溶解療法群では心破裂が有意に少なかったことを示したが、この検討では、血栓溶解療法群は非血栓溶解療法群に対して有意に若年者 (55 vs 65 歳, $p < 0.001$) と男性 (82% vs 64%, $p < 0.001$) が多く、高齢者や女性など、心破裂の危険因子を有する例の殆どに血栓溶解療法が行われなかったことによると結論付けた⁴⁾。今回の我々の検討でも、再灌流療法非施行群に対して血栓溶解療法群では有意に高齢者と女性が少なく、血栓溶解療法群は相対として心破裂のリスクの低い群であったと考えられる。

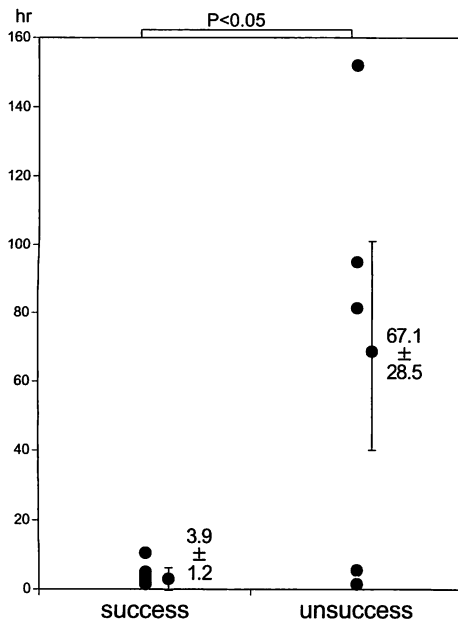


Fig. 3 Interval between thrombolysis and rupture in successful and unsuccessful reperfusion groups

Mean interval between the thrombolysis and the rupture in the successful group was much shorter than that of the unsuccessful group (3.9 ± 1.2 vs 67.1 ± 28.5 hrs; $p < 0.05$).

また今回の検討では、ダイレクト PTCA 単独施行群に心破裂はみられなかった。我々の施設では梗塞発症後 6 時間以内の症例では血栓溶解療法を優先して行い、ショック例や血行動態の不安定な症例ではダイレクト PTCA を選択する機会が多い。したがって、ダイレクト PTCA 単独施行群では、他の群と異なる血行動態上の背景をもっていると考えられるため、心破裂の予防にダイレクト PTCA が有用であるという結論を導き出すには問題がある。このダイレクト PTCA の心破裂に対する予防効果を明らかにするためには、今後、背景因子を一致させた検討が必要である。

今回の検討では、血栓溶解療法群と再灌流療法非施行群の間には、心破裂の頻度に差が認められなかった。更に血栓溶解療法を行ったが、結果的に再灌流に不成功であれば、再灌流成功群だけでなく、再灌流療法非施行群よりも心破裂が有意に多く認められた。これは血栓溶解療法施行群の再灌流療法不成功群では、晚期破裂の増加により心破裂全体の頻度が増加するためであると考えられた。その心破裂の頻度は 64 例中 5 例 (7.8%) であり、血栓溶解療法後の再灌流不成功は心破裂の重要な危険因子と考えられる。また、血栓溶解療法後再灌流に成功しても、再灌流非施行群や再灌流

Table 4 Classification of left ventricular rupture

Type I	Abrupt, slit like tear
Type II	Erosion of the infarcted myocardium, indicative of slowly progressing tear
Type III	Early aneurysm formation

Classified according to Becker *et al*⁶⁾.

不成功群に対し、早期心破裂の頻度の減少は認められなかった。

Becker らは、心破裂を急激にスリット状の亀裂を生じる I 型、徐々に亀裂が進展する II 型、そして早期に心室瘤を形成する III 型の 3 型に分類した (Table 4)⁶⁾。Nakamura らは、発症後 24 時間以内に生じるごく早期の心破裂は Becker の I 型に対応し、3-7 日に生じる晚期破裂は脆弱化した梗塞心筋の膨張 (expansion) によるもので、Becker の III 型に対応すると述べている⁷⁾。一般に 48 時間以降に心筋細胞の断裂を伴った多核白血球の浸潤が病理学的に観察されることから、2-3 日以内に生じる早期破裂は Becker の I ないし II 型に対応し、いわゆる穿孔性破裂型 (blowout type) は Becker I 型、亜急性型漏出型 (oozing type) は Becker II 型に対応すると考えられる。我々の検討では血栓溶解療法後再灌流不成功例では、成功例に比べ、早期破裂の頻度には差はなかったが、晚期破裂の増加により心破裂全体の頻度が大であった。このことは Nakamura ら⁷⁾も述べているように、再灌流が不成功に終わると血栓溶解薬の影響も加わって、心室の膨張や心室瘤形成を抑制しえず、晚期心破裂を増加させるためであると考えられる。

血栓溶解療法を受けた患者ではより重篤な心筋内出血を生じることが報告されているが⁸⁻¹⁰⁾、血栓溶解薬の直接作用としての線溶活性の亢進に加えて、既に变性を生じた細動脈への再灌流が、破綻性出血や広範囲出血の誘因となる¹¹⁾。比較的早期に再灌流された場合でも、周辺の生存心筋は救済されても、既に完成した限局性の貫壁性梗塞部においては壊死部の破綻性出血や出血性解離をきたし、心筋壁が急速に脆弱化する結果、健全心筋が代償的に運動することも加わって破裂に至ると考えられる。

今回の我々の検討では、再灌流療法非施行群に比べ、心破裂のリスクが低いと考えられる群に対して行った血栓溶解療法後の再灌流は、早期心破裂の抑制効果を示さなかった。また、血栓溶解療法後再灌流に

成功した場合の心破裂は再灌流後ごく早期に生じることが示され、再灌流直後の降圧療法を含めた対策について検討を要すると考えられた。

結 語

血栓溶解療法後再灌流不成功は晩期破裂の増加のため、

心破裂の危険性を高める。血栓溶解療法後の再灌流成功は晩期心破裂の頻度は低下させるが、早期破裂の予防効果を示さなかった。また、血栓溶解療法後再灌流成功例に合併する心破裂は再灌流後ごく早期に生じた。

要 約

左室自由壁破裂(心破裂)は、現在でも急性心筋梗塞の院内死亡原因として重要な合併症である。近年、心破裂と血栓溶解療法との関連について議論があるが、血栓溶解療法によって梗塞後の心破裂の発症頻度と発症時期が、どのように影響を受けるのかについて検討した。

発症後 48 時間以内に入院した急性心筋梗塞連続 1,210 例中、心破裂と診断した 31 例 (2.6%) について retrospective に検討した。早期破裂を梗塞発症後 48 時間未満、晩期破裂を 48 時間以降と定義した。

再灌流療法非施行群 758 例、再灌流療法施行例中ダイレクト PTCA 単独群 113 例、血栓溶解療法群 (PTCA 併用例を含む) 339 例で、心破裂の頻度は非施行群 19 例 (2.5%)、ダイレクト PTCA 群 0 例 (0%)、血栓溶解療法群 12 例 (3.5%) で、非施行、血栓溶解療法群間に差はなかった。非施行群と血栓溶解療法群における早期破裂と晩期破裂はおのおの 14 例 (1.8%) と 5 例 (0.7%)、9 例 (2.7%) と 3 例 (0.9%) であった。血栓溶解療法群を再灌流不成功群、成功群に分けると、不成功群の心破裂は 5 例 (7.8%) (早期破裂 2 例 3.1%、晩期破裂 3 例 4.7%) で、非施行群に比し心破裂の頻度が高かった ($p < 0.02$)。成功群は 7 例全例早期破裂 (2.5%) で、不成功群では成功群に比べて心破裂が多かった ($p < 0.002$)。血栓溶解療法から破裂までの時間は、成功群が不成功群に比し有意に短かった (3.9 ± 1.2 vs 67.1 ± 28.5 hrs, $p < 0.05$)。

血栓溶解療法後再灌流不成功は晩期破裂の増加のため、心破裂の危険性を高める。血栓溶解療法後の再灌流成功は晩期心破裂の頻度を低下させるが、早期破裂の予防効果を示さなかった。また、血栓溶解療法後再灌流成功例に合併する心破裂は再灌流後ごく早期に生じた。

J Cardiol 1996; 28: 27-32

文 献

- 1) Robert WK, Marcus AD: Postinfarction cardiac rupture: Surgical success and review of the literature. *Ann Thorac Surg* 1978; **25**: 311-315
- 2) Yusuf S, Collins R, Peto R, Furberg C, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Hennekens CH: Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: Overview of result on mortality, reinfarction and side-effect from 33 randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1985; **6**: 556-585
- 3) Honan MB, Harrell FE Jr, Reimer KA, Califf RM, Mark DB, Pryor DB, Hlatky MA: Cardiac rupture, mortality and the timing of thrombolytic therapy: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1990; **16**: 359-367
- 4) Hans P, Hans N, Johannes M: Frequency of left ventricular free wall rupture complicating acute myocardial infarction since the advent of thrombolysis. *Am J Cardiol* 1994; **74**: 184-186
- 5) Kawakami Y, Hirose K, Watanabe Y, Tomioka N, Kambayashi M, Ninomiya H: Myocardial free wall rupture and thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Kokyu to Junkan* 1989; **37**: 1109-1112 (in Japanese)
- 6) Becker AE, van Mantgem JP: Cardiac tamponade: A study of 50 hearts. *Eur J Cardiol* 1975; **3**: 349-358
- 7) Nakamura F, Minamino T, Higashino Y, Ito H, Fujii K, Fujita T, Nagano M, Higaki J, Ogihara T: Cardiac free wall rupture in acute myocardial infarction: Ameliorative effect of coronary reperfusion. *Clin Cardiol* 1992; **15**: 244-250
- 8) Kao KJ, Hacke DB, Kong Y: Hemorrhagic myocardial infarction after streptokinase treatment for acute coronary thrombosis. *Arch Pathol Lab Med* 1984; **108**: 121-124
- 9) Mattfeldt T, Schwarz F, Schuler G, Hofmann M, Kubler W: Necropsy evaluation in seven patients with evolving acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1984; **54**: 530-534

- 10) Topol EJ, Herskowitz A, Hutchins GM : Massive hemorrhagic myocardial infarction after coronary thrombolysis. *Am J Med* 1986; **81** : 339-343
- 11) Fujiwara H, Onodera T, Tanaka M : A clinicopathologic study of patients with hemorrhagic myocardial infarction treated with selective coronary thrombolysis with urokinase. *Circulation* 1986; **73** : 749-757